PARIJS

FACULTE DE MEDECINE

LARIBOISIERE - ST. LOUIS

63

Année 1973

Thèse n°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Paul M. DILOUYA
né le 21 décembre 1946 à BEJA (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le ...1973.....

ooooOoooo

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INSULINEMIE DANS LES MALADIES DE LA THYROIDE A PROPOS DE 12 CAS

ooooOoooo

Président de Jury : Monsieur le Professeur LAMOTTE

FACULTE DE MEDECINE

LARIBOISIERE - ST. LOUIS

Année 1973 Thèse n°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Paul M. DILOUYA
né le 21 décembre 1946 à BEJA (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le .....

oooo0oooo

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INSULINEMIE DANS LES MALADIES DE LA THYROIDE A PROPOS DE 12 CAS

oooo0oooo

Président de Jury : Monsieur le Professeur LAMOTTE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur LAMOTTE ,

Chef de service à l'Hopital LARIBOISIERE

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la

Présidence de cette thèse ,

En témoignage de mon profond respect .

A Monsieur le professeur A grégé SEGRESTAA

A Monsieur le Docteur J. GUERIS

Pour les conseils et l'aide très précieuse qu'ils m'ont prodigués pour la réalisation de ce travail .

A Monsieur le Docteur LETRI

A Monsieur le Docteur TAHAR

A Mademoiselle HERMAN

En témoignage d'amitiés sincères

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0022

A Mademoiselle le Docteur FERRIERE

Au personnel du Laboratoire de Radio-Immunologie

Au personnel du service du Professeur LAMOTTE

(Hopital LARIBOISIERE)

Pour l'aide fournie à la réalisation

de ce travail .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INSULINEMIE DANS LES DYSTHYROTDIES

A propos de 12 cas

III.- DISCUSSION

IV.- CONCLUSIONS

V.- BIBLIOGRAPHIE

0000o0000

I.- RAPPEL DES ETUDES ANTERIEURES

- L'association d'une hyperthyroïdie et d'un diabète, ou du moins d'un trouble de la glycorégulation, est connue de longue date et semble trop fréquente pour être fortuite.

- Les hyperglycémies provoquées par voie orale chez les hyperthyroïdiens montrent deux sortes d'anomalies de la courbe, isolées ou associées :

  . Une flèche élevée; ceci a été attibuée à l'augmentation de l'absorption intestinale du glucose.

  . Un retour plus tardif au taux initial.

- L'épreuve au tolbutamide intraveineux n'est pas perturbée chez ces malades. La sensibilité à l'injection d'insuline est augmentée. La réponse au glucagon est diminuée.

- Il ne semble pas y avoir de parallélisme entre l'importance des troubles de la glycorégulation et celle de l'hyperthyroïdie.

- Depuis une décennie, divers auteurs ont utilisé le dosage radio-immunologique pour étudier le comportement de l'insulinosécrétion chez les animaux ou les malades hyper ou hypothyroïdiens.

1. Expérimentation animale.

a) Orsetti et coll. (16) étudient les modifications de l'insulinémie chez des chiens recevant pendant plusieurs semaines de fortes doses d'extraits thyroïdiens. Ils notent une faible augmentation de la glycémie à jeûn, une nette augmentation des insulinémies à jeûn et une augmentation moins régulière de l'activité insulinosemblable du plasma. Lors d'une hyperglycémie provoquée, la courbe de glycémie atteint un niveau plus élevé et met plus de temps à retrouver sa valeur initiale que chez les animaux non traités; l'insulinémie s'élève plus haut que la normale, de même que l'activité insulinosemblable du plasma.

Les mêmes auteurs, chez des chiens thyroïdectomisés observent des glycémies et des insulinémies à jeûn normales. Lors d'une hyperglycémie provoquée, glycémies et insulinémies s'élèvent moins vites que chez les animaux normaux. La différence artério-veineuse en insuline est plus faible que chez les chiens thyroïdectomisés que chez les chiens normaux, ce qui suggère une dégradation plus lente de l'insuline chez les chiens thyréoprives.

L'interprétation de ces faits peut être donnée en admettant que les hormones thyroïdiennes sont des inhibiteurs périphériques de l'insuline. Leur surcharge entraine une augmentation de l'insuline circulante, mais cette dernière est peut-être simplement liée à l'élévation du stimulus hyperglycémique. L'animal thyréoprive utilise plus facilement le glucose d'où insulinosécrétion faiblement stimulée et insulinémie inférieure à la normale.

Toutefois les modifications de l'utilisation du glucose sous l'influence de charge ou de déplétion en hormones thyroïdiennes ont donné lieu à des observations contradictoires.

En accord avec les auteurs précédents, Macho et coll., étudiant la sensibilité à l'insuline chez des rats, trouvent que la thyroïdectomie augmente le coefficient d'assimilation du glucose et retarde le sommet glycémique de l'hyperglycémie provoquée. Les effets inverses sont obtenus par administration de thyroxine (26).

Inversement, Hagen et coll. (23) trouvent que, chez les rats rendus hyperthyroïdiens, la captation du glucose et la production de CO^2 par le tissu adipeux est supérieure de 30% à celle des animaux normaux. Cette action des hormones thyroïdiennes est contrebalancée par l'augmentation de l'utilisation du glucose et de la synthèse du tissu adipeux. Ils notent également que la dépression des acides gras non estérifiés est 6 fois supérieure à celle des rats normaux. Ils estiment qu'il s'agit, en somme, d'une augmentation de la capacité de réponse du tissu adipeux à l'insuline.

De même pour Christophe et coll. (18), l'injection de thyroxine fait coexister une augmentation de l'utilisation du glucose et d'une légère hyperglycémie (apparaissant 18 heures après l'injection et persistant au-delà de 24 heures) sans atteinte des îlots de Langerhans.

b) La recherches d'une action directe sur les cellules béta-langerhansiennes aboutit également à des faits disparates (17).

Sous administration de fortes doses de thyroxine, le pancréas du rat voit sa teneur en insuline diminuer de 40%. De même la sécrétion insulinique sous hyperglycémie provoquée diminue. Cet effet n'est pas observé chez des rats traités par de petites doses d'hormones thyroïdiennes.

La sécrétion d'insuline, étudiée in vivo chez des rats, est diminuée de 34% par la thyroïdectomie. Son taux redevient normal sous thyroxine.

Par contre, sur tissu pancréatique de rat, in vitro, la sécrétion d'insuline provoquée par l'addition de glucose au milieu, n'est pas modifiée en présence de thyroxine.

c) La dégradation de l'insuline marquée par I 131 a été étudiée chez le rat par Elgee et coll. (20). Elle est augmentée par l'administration de thyroxine ou de tri-iode-thyromine et diminuée par thyroïdectomie.

d) Enfin, Jolin et coll. (13) notent des variations chez les animaux hyperthyroïdiens, selon la technique utilisée pour créer l'hypothyroïdie. Au cours de la croissance du rat, l'insulinémie croit en même temps que le poids. Elle arrête son ascension puis décroît chez les animaux thyroïdectomisés. Elle augmente sous administration de thyroxine avec le redémarrage de la croissance.

Des résultats différents sont obtenus avec les substances goitrigènes qui entraînent une hypothyroïdectomie de même intensité que celle de la thyroïdectomie (taux de T.S.H. comparables). Le thio-uracile ou le sulfo-cyanure qui donnent de gros goitres entrainent une insulinémie supérieure à celle du Néomercazole x qui donne de petits goitres, et supérieure également à celle de la thyroïdectomie.

2. Expérimentation clinique

a) Les anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orales, sont connues de longue date. Nous ne ferons que citer les plus récentes :

- Kreines et coll. (9) étudient la tolérance au glucose chez 51 hyperthyroïdiens. Une réponse proche de celle obtenue chez les diabétiques est retrouvée chez 57% des hyperthyroïdiens non traités et chez 30% d'hyperthyroïdiens rendus entrhyroïdiens par traitement.

- Ces résultats sont confirmés par Spergel et coll. (10)

- Chez des sujets soumis à de fortes doses d'extraits thyroïdiens, le test de tolérance au glucose n'est pas perturbé. Par contre, l'hypoglycémie induite par des injections d'insuline est de plus courte durée que normalement (19).

- La réponse au glucagon intra-veineux est plus basse chez les hyperthyroïdiens que chez les normaux, et plus basse chez les normaux que chez les hypothyroïdiens (25). Ce fait doit être interprété comme le témoin d'une diminution des réserves glycogéniques sous charge en hormones thyroïdiennes.

- Sous tolbutamide intra-veineux, le taux de disparition du glucose est supérieur à la normale chez les hyperthyroïdiens et inférieur à la normale chez les hypothyroïdiens (25).

b) L'étude de l'activité insulino-semblable du plasma s'adresse à des tachniques biologiques dont on connaît les aléas et les imprécisions. Les valeurs moyennes de cette activité chez l'hypothyroïdien sont proches de celles des témoins normaux, chez les sujets ne présentant pas d'anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Par contre, elles sont très abaissées chez les hyperthyroïdiens (11).

c) L'étude de l'insulino-sécrétion par rédio-immuno-dosage est certainement plus précise. Les réponses à divers stimuli ont été rapportées.

- Sous hyperglycémie provoquée par voie orale, Szanto et coll. (2) étudiant 3 hyperthyroïdiens hyperglycémiques, trouvent des insulinémies dans les limites de la normale.

  Par contre, Nieschlag et coll. (8) étudiant la réponse sous glucose oral et sous glucose intra-veineux, trouvent une élévation de l'insulinémie avant traitement et une normalisation après traitement.

  Hales et Hyams (1) estiment que les hyperthyroïdiens ont une insulinémie normale, même quand leurs courbes d'hyperglycémie provoquée orale sont de type diabétique. Il notent, par contre, que tous les hyperthyroïdiens qui présentent une courbe de type diabétique ont des taux d'acides gras non estérifiés élevés, alors que ceux qui ont une courbe normale ont des taux normaux. Ils suggèrent que ceci est lié à une résistance à l'insuline due à l'augmentation des acides gras non estérifiés dans le plasma. Toutefois, une étude de Woeber va à l'encontre de cette supposition. Chez les hyperthyroïdiens, la guanéthidine entraine une augmentation de la réponse insulinique sous glucose per os alors qu'elle n'a pas d'action significative sur le taux des acides gras non estérifiés. (14)

- En fait, tout dépend de ce qu'on entend par "insulinémie normale". Le taux d'insulinémie est en effet en relation directe avec le stimulus glycémique.

  Modigliani et coll. (4) chez les hyperthyroïdiens trouvent des insulinémies de base normales ou un peu augmentées. La réponse glycémique à l'hyperglycémie provoquée orale est normale ou de type diabétique. Dans ce dernier cas, le réponse insulinique n'est pas différente de la normale : elle paraît donc relativement basse pour le stimulus glycémique réalisé.

  La réponse insulinique à une perfusion d'arginine chez les hyperthyroïdiens est faible, inférieure à celle observée chez les témoins normaux, alors que les insulinémies au cours d'hyperglycémies provoquées par voie orale sont normales, ce qui laisse supposer que la réponse à l'arginine est plus précocement perturbée que la réponse au glucose. Ceci suggère qu'il s'agit bien d'une diminution de l'insulinosécrétion et non d'une insulinorésistance. Le propanolol ne modifie pas la réponse insulinique mais diminue la glycémie qui devient subnormale. L'inhibition de la lipolyse améliorerait la sensibilité à l'insuline.

La guanéthidine par contre n'a pas d'effets sur la glycémie, mais augmente l'insulino-sécrétion.

En somme, pour ces auteurs, il s'agirait donc chez les hyperthyroïdiens d'une carence insulinique relative.

- Citons encore les études d'Andréani et coll (6) comparant chez les hypothyroïdiens et hyperthyroïdiens, divers paramètres.lors d'une hyperglycémie provoquée par voie veineuse :

  . La vitesse de disparition du glucose est normale chez les hyperthyroïdiens, diminuée chez les myxoedémateux

  . L'activité insulinosemblable du sérum est diminuée chez les hyperthyroïdiens, augmentée chez les myxoedémateux.

  . L'insuline immunoré active à jeûn est augmentée chez les myxoedémateux.

  . L'insuline immunoréactive à jeûn est augmentée chez les myxoedémateux, normale chez les hyperthyroïdiens.

  Après glucagon intra-veineux :

  . L'augmentation de la glycémie est réduite dans l'hyperthyroïdie, très élevée et soutenue (bien que tardive) dans l'hypothyroïdie. Ceci confirme une étude précédente (25).

  . La réponse de l'activité insulinosemblable est modérée et brève dans l'hyperthyroïdie, élevée et prolongée dans l'hypothyroïdie.

  . La réponse de l'insuline immuno-réactive est supérieure à la normale, en cas d'hyperthyroïdie.

- Enfin Doar et Coll. (12) étudiant les rapports entre sécrétion d'hormone de croissance et sécrétion d'insuline immuno-réactive ont noté que :

  . L'insulinémie ne se modifie pas deux heures après injection d'hormone de croissance.

  . Après administration de glucose, on note un pic insulinique élevé et soutenu.

3. Essai de synthèse

Au terme de ce rappel, il est difficile de faire une synthèse tenant compte de tous ces éléments qui se contredisent volontiers.

a) Les taux d'insulinémie à jeûn sont normaux (2, 1,6) ou légèrement augmentés (4, 8) dans l'hyperthyroïdie. La réponse insulinique au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale chez les hyperthyroïdiens est insuffisante en regard de l'élévation glycémique (4). Cette réponse devient mieux adaptée sous guanéthidine qui normalise l'aspect de la courbe (14).

L'action sur la sécrétion insulinique ne semble pas être le fait d'une action directe des hormones thyroïdiennes sur les cellules bêta-langer-hansiennes, puisque ces hormones ne modifient pas la sécrétion in vitro(17). Elle se fait peut être par l'intermédiaire d'une potentialisation des cathé colamines, comme le suggère l'action de la guanéthidine. Les cathé colamines ont en effet une action inhibitrice discrète sur la réponse insulinique à une charge glucosée.

Les hormones thyroïdiennes diminuent la durée de vie de l'insuline circulante (20) dans le cadre d'un hypercatabolisme protidique général.

Enfin, les hormones thyroïdiennes augmentent les besoins en insuline d'une part par augmentation digestive de l'absorption des glucides, d'autre part par augmentation de la néoglycogénèse aux dépens des protides et des lipides, enfin par augmentation de la glycogénolyse par l'intermédiaire des cathécolamines.

L'ensemble de ces actions :

- augmentation des besoins insuliniques
- freination de la sécrétion insulinique
- destruction rapide de l'insuline circulante

peut rendre compte des perturbations observées au cours des hyperglycémies provoquées.

b) Cependant, il faut reconnaître que plusieurs faits expérimentaux ne trouvent pas leur explication dans ce schéma.

- Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'élévation de l'insulinémie à jeûn, ni sur l'insuffisance relative de l'insulino-sécrétion lors d'une charge glucosée.
- La freination de la sécrétion insulinique par l'intermédiaire des cathécolamines ne peut expliquer pourquoi le propanolol, à l'inverse de la guanéthidine, ne normalise pas cette sécrétion.
- Les hormones thyroïdiennes potentialiseraient le système adénylcyclase : elles auraient donc pour effet d'augmenter la sécrétion insulinique (40, 41).
- L'augmentation des besoins insuliniques, liée au trois facteurs que nous avons cités, semble être balancée par :
  - . Une sensibilité accrue du tissu adipeux à l'insuline (23)
  - . Un renforcement de l'action de l'insuline sur l'utilisation du glucose (18, 23)

c) C'est pourquoi nous avons repris l'étude de la réponse insulinémique à une charge glucosée chez les hyperthyroïdiens et des hypothyroïdiens, avant et après traitement.

Nous avons recherché :

- Si les taux d'insulinémie à jeûn sont différents de ceux des sujets normaux.

- Si ces taux se modifient lors du retour à l'euthyroïdie par le traitement

- Si ces modifications pouvaient être différentes selon telle ou telle thérapeutique employée pour ramener l'euthyroïdie.

oooOooo

II.- TRAVAUX PERSONNELS

1./ Technique de dosage radio-immunologique de l'insulinémie. Valeurs normales dans le laboratoire de l'hôpital Lariboisière.

Le dosage radio-immunologique de l'insulinémie repose sur l'identité de réaction, confirmée par la superposition des courbes de dilution, entre une insuline cristallisée extraite du pancréas et l'insuline circulante dans le plasma vis à vis d'un sélecteur qui est un anticorps anti-insuline de porc.

Cette identité ne permet d'affirmer qu'une chose : la substance dosée et l'étalon présentent des structures identiques sur le plan de leur configuration spatiale et en particulier au niveau de leurs sites antigéniques. Il n'est pas possible d'affirmer autre chose, en particulier que les pouvoirs biologiques sont identiques.

On sait, en effet, qu'il existe une réaction croisée entre insuline biologiquement active et proinsuline, biologiquement inactive, et que le système radio-immunolique standart mesure en même temps insuline et pro-insuline quand cette dernière existe dans le plasma.

Le laboratoire de l'hôpital Lariboisière utilise comme sélecteur un antisérum de cobaye anti-insuline de porc présentant une réaction croisée parfaite avec l'insuline humaine. Il peut détecter des quantités d'insuline aussi faibles que 0,1 mCU par ml de milieu d'incubation.

Le traceur est de l'insuline humaine radio-iodée à l'iode 131 selon la méthode à la chloramine T de Hunter et Greenwood, fournie par le C.N.T.S. de Paris (J. DROUET). Son activité spécifique est approximativement de 300 mC/mcg.

Le standart est de l'insuline humaine (lot 66304) généreusement fournie par la division des standarts biologiques (National Institute for Medical Research , Mill Hill, Londres).

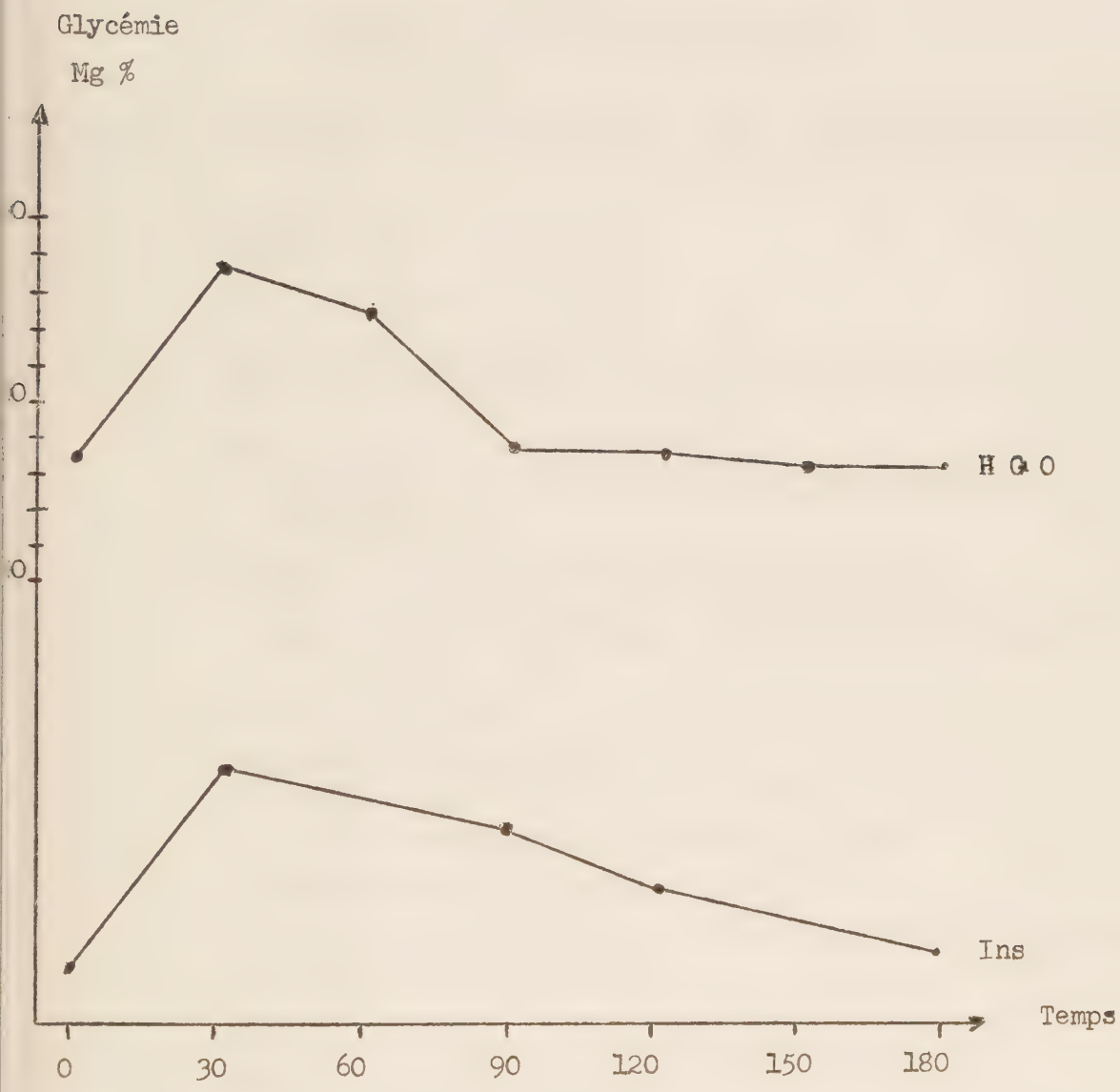
Le système de séparation des fonctions libre et liée utilisé les propriétés adsorbantes de la terre à Foulon selon la technique décrite par G. ROSSELIN.

Les comptages sont effectués dans un compteur gamma Packard passeur automatique d'échantillons, et les résultats bruts sortis sur bande perforée, sont directement traités par un calculateur Wang 700.

Les résultats obtenus chez les sujets normaux à jeûn (courbe n° 1) montrent une insulinémie entre 8 et 12 mcU/ml de plasma.

Au cours de l'hyperglycémie orale comportant l'absorption à jeûn de 50 g.de glucose, l'insulinémie s'élève dans la première demi-heure entre 30 et 40 mCU/ml pour revenir à la normale au plus tard à la deuxième demi-heure.

Chez l'obèse non diabétique (courbe n° 2), l'insulinémie à jeûn est entre 12 et 18 mCU/ml et s'élève au cours de l'hyperglycémie orale à une valeur supérieure ou égale à 50 mCU/ml.



C O U R B E N° 1

H G O - I R I - Sujets témoins (moyenne)

2./ Présentation des malades

Nous avons étudié 12 malades :

- 2 hypothyroïdies franches traitées par extraits thyroïdiens
- 10 hyperthyroïdies, maladies de Basedow, dont :
  - . 4 furent traitées par thyroïdectomie
  - . 6 par antithyroïdiens de synthèse.

Les caractéristiques principales de l'état thyroïdien des malades au moment du test initial et au moment du second test peuvent se résumer ainsi :

A/ Hyperthyroïdies

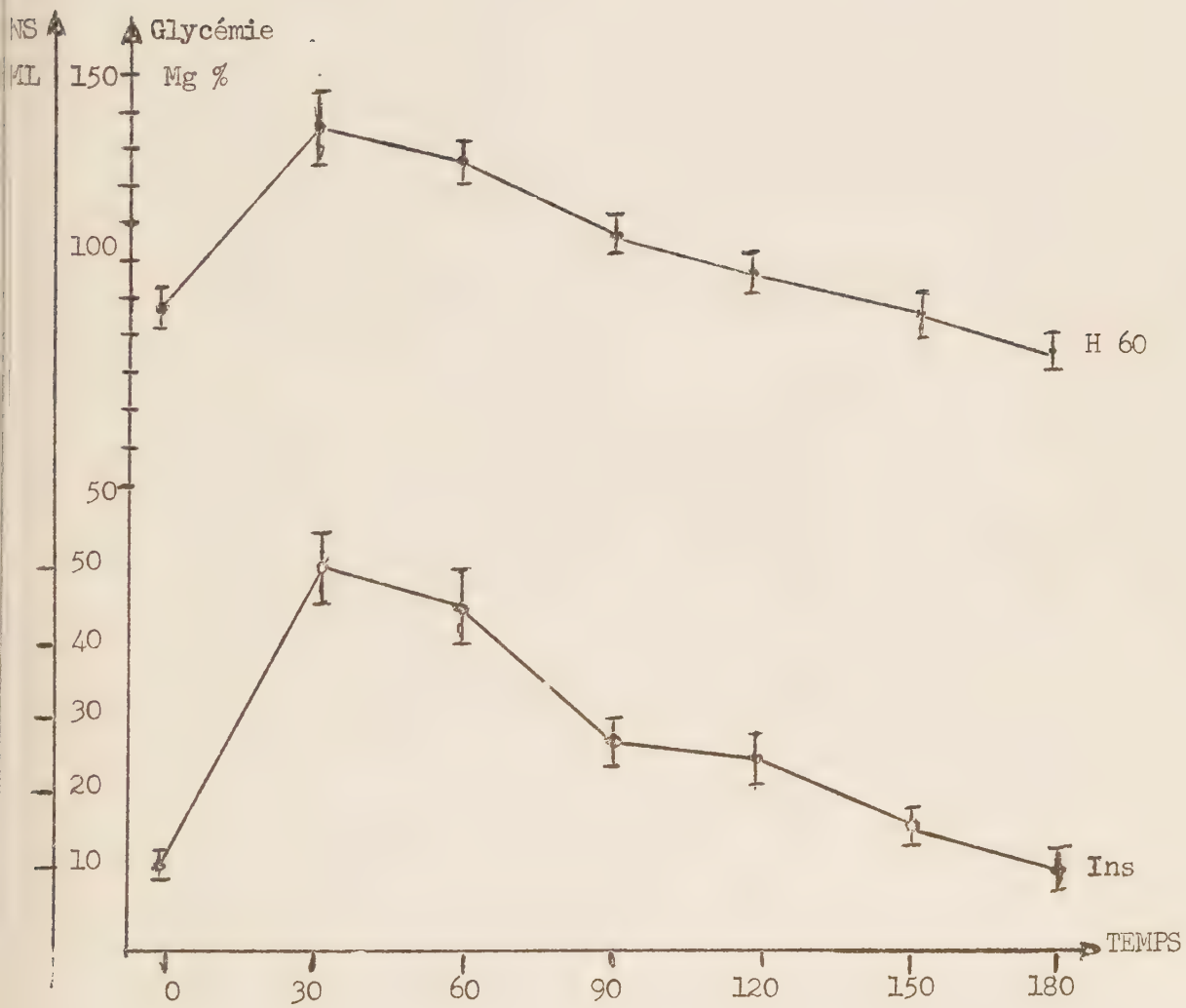
1. BON ..., femme de 43 ans

- hyperthyroïdie découverte en mai 1969 et traitée en septembre 1969 par 4mCi de radio-iode sans aucune efficacité.
- Etat lors du 1er test (mars 1970)
  - . 66 kg/155 cm - Asthénie. Amaigrissement. Thermophobie. Exophtalmie. Tremblement.
  - . Pouls 106. Réflexogramme achiléen : 220 msec.
  - . Fixation cervicale de I 131 : 72% à la 3ème heure, 74% à la 6ème heure, 77% à la 24ème heure. PBI : 13,5 mcg p. 100ml.
- Thyroïdectomie subtotale le 15 mars 1972.
- Second test en mars 1972
  - . 77 kg/155 cm - Euthyroïdie à l'examen clinique.
  - . Pouls 84. Réflexogramme achiléen : 360 msec
  - . Cholestérolémie 3,60 gr/l
  - . Fixation de I 131 : 23% à la 6ème heure, 33% à la 24ème heure. PBI : 5,1 mcg p. 100 ml.

2. BOUL ..., femme de 27 ans

- Hyperthyroïdie débutant en novembre 1969.
- Etat lors du premier test (janvier 1970)
  - . 42 kg/152 cm - Amaigrissement de 10 kg en deux mois. Thermophobie. Exophtalmie. Tremblement.
  - . Pouls 130. Réflexogramme achiléen : 250 msec
  - . Fixation de radio-iode : 50% à la 3ème heure, 62% à la 6ème heure, 65% à la 24ème heure.

  PBI : 14 mcg p. 100 ml.



COURBE N°2

-H 60 I R I - OBESES NON DIABETIQUES-

- Thyroïdectomie subtotale le 27 avril 1970.

- Second test en avril 1972
  . 50 kg/153 cm. Euthyroïdie clinique
  . Pouls 84. Réflexogramme achilléen : 360 msec.

3. KEC..., femme de 45 ans

- Hyperthyroïdie découverte en juillet 1971

- Etat lors du premier test (juillet 1971)
  . 45 kg/147 cm. Goitre. Exophtalmie. Ni amaigrissement, ni thermophobie. Tremblement.
  . Pouls 120. Réflexogramme achilléen : 240 msec.
  . Cholestérolémie : 1,60 gr/l
  . Fixation de radio-iode : 62% à la 3ème heure, 77% à la 6ème heure, 75% à la 24ème heure.
  . PBI : 13,4 mcg p. 100 ml.

- Thyroïdectomie subtotale le 25 août 1971

- Etat lors du second test (juillet 1972)
  . Discrète hypothyroïdie post-opératoire : frilosité, dépilation de la queue du sourcil.
  . 51 kg/147 cm
  . Pouls 80. Réflexogramme achilléen : 480 msec.
  . Cholestérolémie : 2,05 gr/l

4. KOU ..., femme de 35 ans

- Hyperthyroïdie découverte en juin 1971

- Etat lors du premier test (septembre 1971)
  . 54 kg/156 cm. Amaigrissement. Asthénie. Thermophobie. Exophtalmie.
  . Pouls 84. Réflexogramme achilléen : 200 msec.
  . Fixation de radio-iode : 83% à la 3ème heure, 83% à la 6ème heure, 77% à la 24ème heure.
  . PBI : 15 mcg p. 100 ml.

- Thyroïdectomie subtotale le 18 octobre 1971

- Etat lors du second test (10 décembre 1971)
  . 57 kg/156 cm. Euthyroïdie clinique
  . Pould 88. Réflexogramme achilléen: 300 msec.

5. BOUK ..., femme de 31 ans

- Hyperthyroïdie découverte en juillet 1969
- Etat lors du premier test (juillet 1969)
  - . 59 kg/156 cm. Goitre. Exophtalmie. Amaigrissement. Asthénie. Tremblement
  - . Pouls : 100 Réflexogramme achilléen : 240 msec.
  - . Fixation de radio-iode : 33% à la 3ème heure, 49% à la 6ème heure, 61% à la 24ème heure
  - . PBI : 13,8 mcg p. 100 ml
- Traitement par Néomercazole
- Etat lors du second test (juin 1972 sous traitement)
  - . 55 kg/156 cm. Euthyroïdie clinique
  - . Pouls : 100. Réflexogramme achilléen : 360 msec.
  - . PBI : 8 mcg p. 100 ml

6. ESQ ..., homme de 28 ans

- Hyperthyroïdie découverte en octobre 1971
- Etat lors du premier test (octobre 1971)
  - . 46 kg/162 cm. Goitre. Exophtalmie. Thermophobie. Amaigrissement. Asthénie.
  - . Pouls : 96. Réflexogramme achilléen : 220 msec.
  - . Cholestérolémie : 1,20 gr/l
  - . Fixation de radio-iode : 70% à la 3ème heure, 80% à la 6ème heure, 69% à la 24ème heure.
  - . PBI : 14 mcg p. 100 ml
- Traitement par Néomercazole et Lugolfort
- Etat lors du second test (11 février 1972 sous traitement)
  - . 52 kg+162 cm. Euthyroïdie clinique
  - . Pouls 74. Réflexogramme achilléen : 320 msec.
  - . Cholestérolémie : 1,40 gr/l

7. MAR ..., homme de 50 ans

- Hyperthyroïdie découverte en mars 1972
- Etat lors du premier test (avril 1972)
  - . 52 kg/161 cm. Goitre. Exophtalmie. Thermophobie. Amaigrissement
  - . Pouls 140. Réflexogramme achilléen : 240 msec.

. Fixation de radio-iode : 60% à la 3ème heure, 75% à la 6ème heure, 68% à la 24ème heure

. PBI : 19,2 mcg p. 100 ml

- Traitement par Néomercazole et Lugolfort

- Etat lors du second test (aoput 1972 sous traitement)

. 64 kg/161 cm. Euthyroïdie clinique

. Pouls 100. Réflexogramme achil&en : 360 msec.

8. MET ..., femme de 66 ans

- Hyperthyroïdie découverte en septembre 1971

- Etat lors du premier test (octobre 1971)

. 40 kg/157 cm. Goitre. Exophtalmie. Thermophobie. Amaigrissement. Tremblement

. Pouls 88. Réflexogramme achiléen : 220 msec

. Cholestérolémie : 2,35 gr/l

. Fixation de radio-iode : 60% à la 3ème heure, 70% à la 6ème heure, 67% à la 24ème heure.

. PBI : 6,4 mcg p. 100 ml

- Traitement par Néomercazole

- Etat lors du second test (avril 1972 sous traitement)

. 45 kg/157 cm. Euthyroïdie ou discrète hyperthyroïdie résiduelle

. Pouls 108. Réflexogramme achiléen : 260 msec.

. Cholestérolémie : 2,52 gr/l

. PBI : 6,1 mcg p. 100 ml

9. REB ..., femme de 30 ans

- Hyperthyroïdie découverte en avril 1971

- Etat lors du premier test (mai 1971)

. 47 kg/161 cm. Asthénie, Thermophobie. Exophtalmie. Tremblement

. Pouls 120. Réflexogramme achiléen : 230 msec

. Fixation de radio-iode : 87% à la 3ème heure, 89% à la 6ème heure 85% à la 24ème heure.

. PBI : 15,6 mcg p. 100 ml

- Traitement par Néomercazole

- Etat lors du second test (février 1972 sous traitement)

. 51 kg/161 cm. Euthyroïdie clinique

. Pouls 84. Réflexogramme achiléen : 420 msec.

10. SOU ..., femme de 75 ans

- Hyperthyroïdie découverte en août 1971
- Etat lors du premier test (octobre 1971)
  . 39 kg/152 cm. Goitre. Exophtalmie. Asthénie. Amaigrissement. Tremblement
  . Pouls 90. Réflexogramme achilléen : 220 msec
  . Fixation de radio iode : 76% à la 3ème heure, 74% à la 24ème heure.
  . PBI : 11,4 mcg p. 100 ml
- Premier essai thérapeutique par 5,5 mCi de radio iode (20 octobre 1971) avec échec total.
- Traitement par Néomercazole
- Etat lors du second test (février 1972 sous traitement)
  . 48 kg/152 cm. Euthyroïdie clinique
  . Pouls : 100. Réflexogramme achilléen : 320 msec.

B/ Hypothyroïdies

1. GOU ..., femme de 69 ans

- Myxoedème découvert en juin 1972
- Etat lors du premier test (juin 1972)
  . 76 kg/148 cm. Myxoedème fruste
  . Pouls 72. Réflexogramme achilléen ; 520 msec
  . Fixation de radio-iode : 9% à la 24ème heure
  . PBI : 1,6 mcg p. 100 ml
- Traitement : 0,05 gr d'extrait thyroïdien par jour
- Etat lors du second test (juillet 1972 sous traitement)
  . 75 kg/148 cm.Euthyroïdie clinique
  . Pouls 100. Réflexcgramme achilléen : 380 msec .

2. PLU ..., femme de 56 ans

- Hypothyroïdie, 8 ans après thyroïdectomie pour goitre, découverte en février 1969

- Etat lors du premier test (février 1969)
  . 73 kg/158 cm. Myxoedème franc.
  . Pouls 66. Réflexogramme achiléen : 660 msec
  . Cholestérolémie : 4,50 gr/l
  . Fixation de radio-iode : 2% à la 48ème heure
  . PBI : 0,9 mcg p. ml
- Traitement par 0,07 gr. d'extraits thyroïdiens par jour.
- Etat lors du second test (juin 1972 sous traitement)
  . 66 kg/158 cm. Euthyroïdie clinique
  . Pouls 80. Réflexogramme achiléen : 380 msec.
  . Cholestérolémie : 2,50 gr/l

./ Résultats

Ils sont présentés dans les tableaux et courbes suivante :

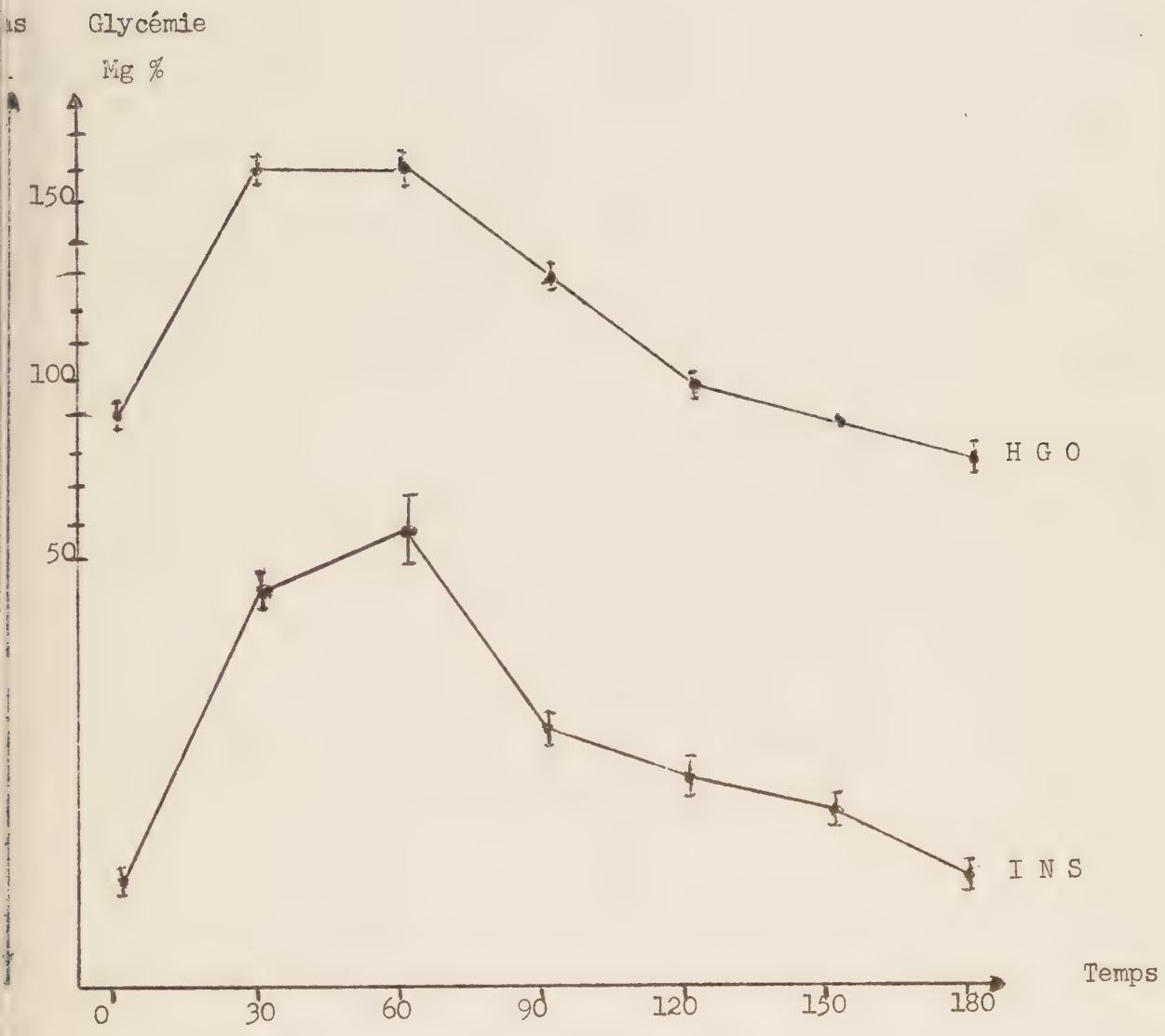
- Glycémies et insulinémies des Hyperthyroïdiens avant tout traitement (tableau et courbe A)
- Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après thyroïdectomie (tableau et courbe B)
- Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après traitement par antithyroïdiens de synthèse (tableau et courbe C).
- Glycémie et insulinémie du cas GOU ..., hypothyroïdie avant et après traitement (tableau et courbe D).
- Glycémie et insulinémie du cas PLU ..., hypothyroïdie avant et après traitement (tableau et courbe E).

Pour chaque série de résultats, chez les hyperthyroïdiens nous avons alculé l'écart-type (S), son carré (S^2) la moyenne (m) et l'écart-type moyen ôm).

	GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/ML						
	T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
K...	1,05	1,60	1,50	1,75	1,20	1	1	-	46	37	40	26	14	12
...	0,80	1,20	1,40	1,10	1,45	1,20	0,90	11	76	30	19	32	28	14
....	0,90	1,75	1,85	0,90	0,70	0,80	0,90	11	61	73	19	11	11	9
....	0,90	2,30	2,60	1,70	1,25	0,90	0,75	18	61	65	52	21	24	16
...	1	145	1,50	1,45	1,40	1,20	1,05	10	15	20	19	17	10	10
J...	1,10	2,05	1,45	1,30	0,85	0,80	0,90	16	71	115	70	29	19	19
J...	1	1,75	1,85	1,30	1,10	0,90	0,80	19	64	76	-	45	28	40
ML...	0,85	1,50	1,55	1,35	1	0,80	0,80	24	51	87	58	47	36	22
...	0,95	1,25	1,55	1,25	1,15	1,10	--	12	56	102	41	47	25	16
J...	0,80	1,40	1,20	1,05	1,00	0,80	0,80	17	67	37	19	16	66	63
	0,93	1,62	1,63	1,30	1,18	0,97	0,90	15	67	64	38	29	22	17
	0,01	0,15	0,18	0,10	0,08	0,01	0,01	21	296	1038	382	179	77	90
	0,10	0,38	0,43	0,31	0,29	0,10	0,10	5	17	32	20	13	9	9
	0,03	0,12	0,14	0,10	0,09	0,06	0,03	1	6	11	6	4	3	3

-- TABLEAU --A--

Glycémies et Insulinémies des hyperthyroïdiens avant tout traitement.



C O U R B E A

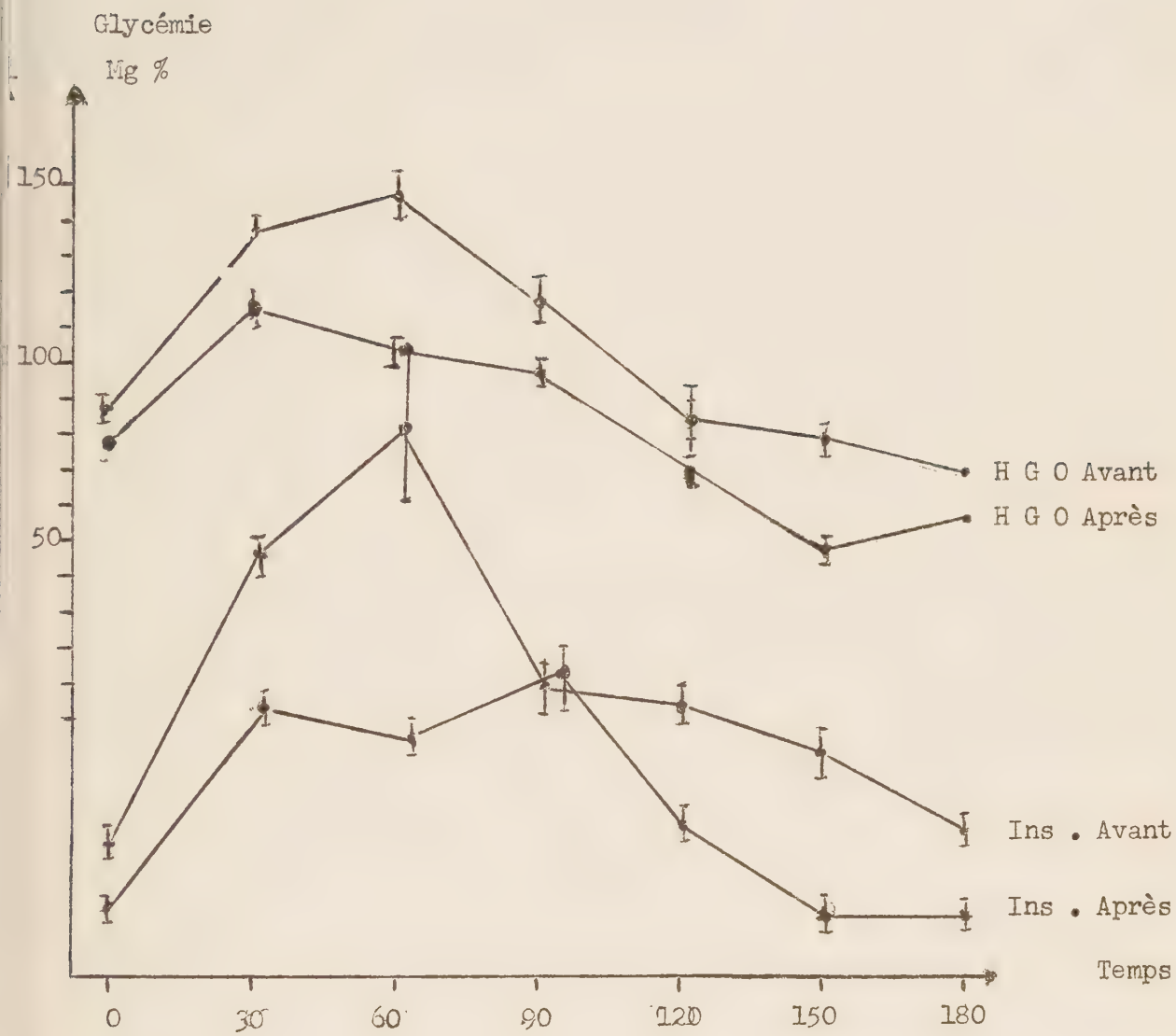
Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant tout traitement.

	GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/ML						
	T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
BOUL...	0,85	1,50	1,55	1,35	1	0,80	0,80	24	51	87	58	47	36	22
KEC...	0,95	1,25	1,55	1,25	1,15	1,10	-	12	56	102	41	47	25	16
KOU...	0,80	1,40	1,20	0,95	0,70	0,80	0,80	18	67	37	19	16	-	-
M	0,86	1,38	1,43	1,18	0,95	0,90	0,80	18	58	75	39	36	30	19
S^2	0,58	0,16	0,04	0,04	0,05	0,03	0	36	67	1158	382	310	60	18
S	0,76	0,13	0,20	0,20	0,22	0,17	0	6	8	34	19	8	8	4
SM	0,15	0, 09	0,14	0,14	0,15	0,12	0	4	6	24	13	13	6	3
BOUL..	0,80	1	0,70	0,60	0,60	0,70	0,70	8	44	22	17	18	10	7
KEC...	0,70	1,40	1,45	1,45	1-	0,55	0,70	0	31	37	60	19	1	3
KOU...	0,75	1,05	0,90	0,85	0,75	0,50	0,60	10	34	38	41	24	11	11
M	0,75	1,15	1,01	0,96	0,78	0,58	0,65	9	36	32	39	20	7	7
S^2	0	0,04	0,01	0,01	0,04	0,001	0	2	46	80	464	10	30	16
S	0	0,21	0,38	0,40	0,20	0,1	0	1,4	6,8	9	22	3	5,5	4
SM	0	0,14	0,27	0,28	0,14	0,07	0	1	4,8	6	15	2	4	3

--T A B L E A U B--

Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après thyroïdatomie

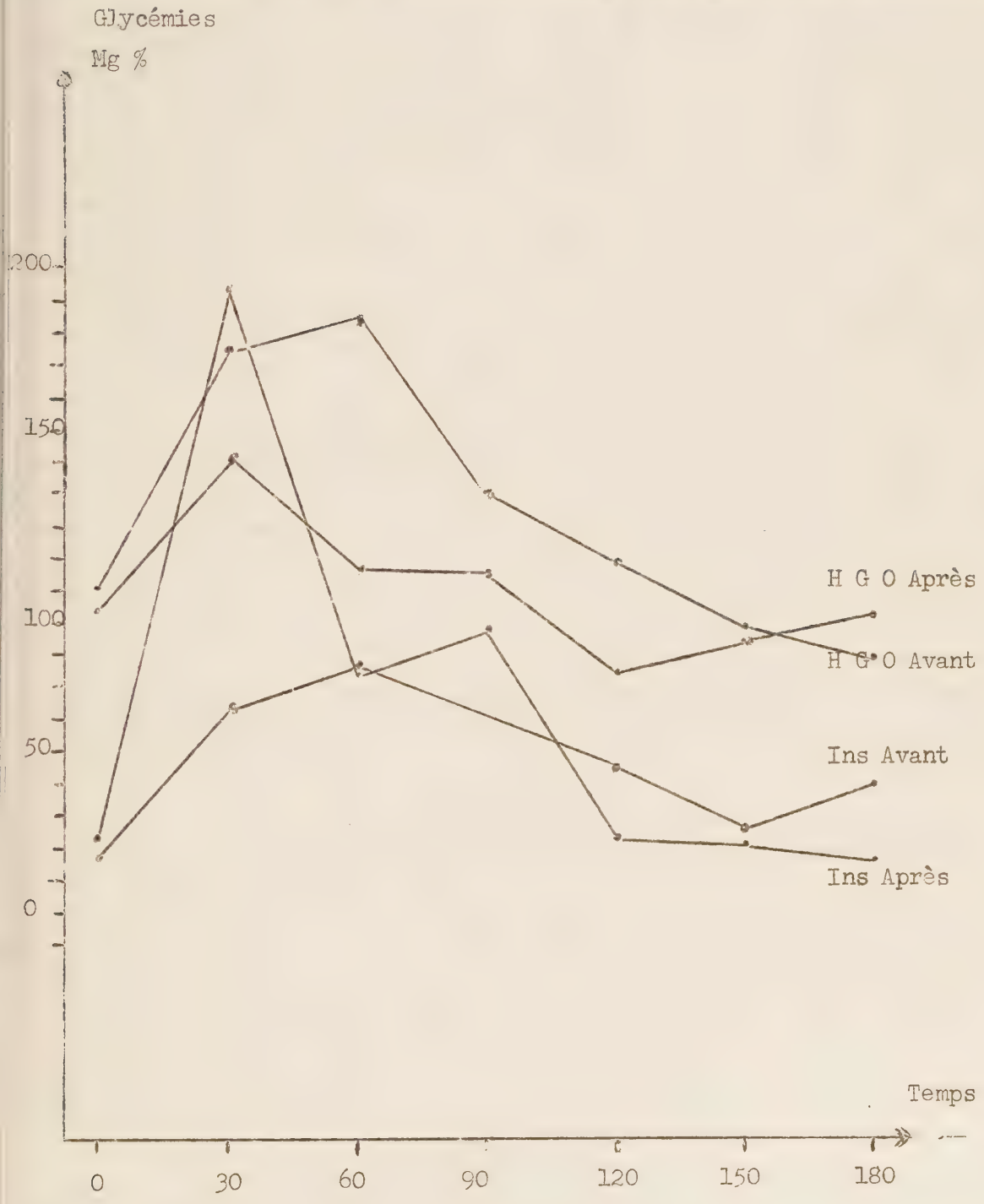
(Sauf cas BON ...)



- C O U R B E B -

Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après thyroïdectomie.
(sauf cas BON...)

	GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/Ml						
	T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
Avant BON... hyroïdectomie	1	1,75	1,85	1,30	1,10	0,90	0,80	19	64	76	–	45	28	40
Après BON... hyroïdectomie	0,95	1,40	1,05	1,05	0,75	0,85	0,95	21	142	74	89	22	20	16



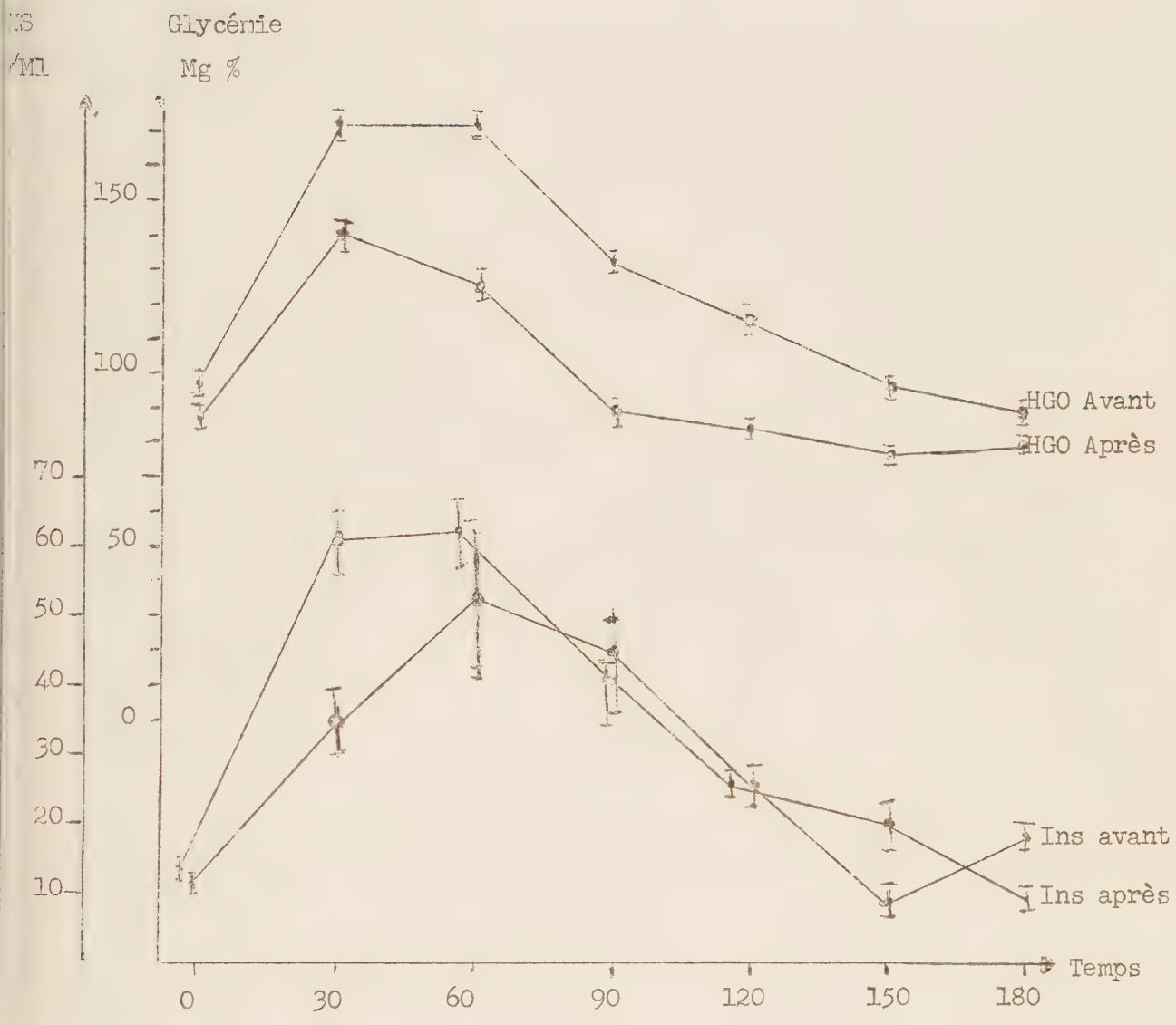
-TABLEAU ET COURBE B bis-

Hyperthyroïdie (cas BON...) avant et après thyroïdectomie.

		GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/ML						
		T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
	BOUK...	1,05	1,60	1,50	1,75	1,20	1-	1 -	-	46	37	40	26	14	12
	ESQ...	0,80	1,20	1,40	1,10	1,45	1,20	0,90	12	76	30	19	32	28	14
	MAR...	0,90	1,75	1,85	0,90	0,70	0,80	0,90	11	61	73	19	11	11	9
	MET...	0,90	2,30	2,60	1,70	1,25	0,90	0,75	18	61	65	52	21	24	16
	REB...	1-	1,45	1,50	1,45	1,40	1,20	1,05	10	15	20	19	17	10	10
	SOU...	1,10	2,05	1,45	1,30	0,85	0,80	0,90	16	71	115	70	29	19	19
	M	0,96	1,72	1,72	1,37	1,14	0,98	0,92	13	55	57	37	23	18	13
	S^2	0,001	0,16	0,21	0,10	0,09	0,03	0,01	12	490	1236	459	62	53	14
	S	0,1	0,4	0,5	0,33	0,3	0,18	0,1	3	22	35	21	8	7	3
	SM	0,04	0,18	0,22	0,14	0,13	0,08	0,04	1,75	10	16	9	4	3	1,3
P	BOUK...	1	1,20	0,90	0,90	1-	0,75	0,90	17	48	34	44	38	16	22
A	ESQ...	0,80	1,10	1,10	1,10	0,90	0,80	0,50	9	22	21	22	22	7	13
R	MAR...	0,75	1,30	0,45	0,55	0,50	0,65	0,70	0	7	9	56	0	0	0
	MET...	0,95	1,65	1,65	0,60	0,90	0,85	0,95	14	44	58	40	19	17	18
	REB...	0,85	1,10	1,20	1	1	0,90	1	12	26	55	32	22	14	17
A.	SOU...	1	2,10	2,40	1,35	0,85	0,80	0,85	23	66	150	86	35	26	23
T.	M	0,89	1,40	1,28	0,91	0,85	0,79	0,81	12	35	54	47	23	13	16
S.	S^2	0,01	0,01	0,45	0,09	0,03	0,007	0,03	59	441	2550	502	183	79	71
	S	0,10	0,39	0,67	0,30	0,18	0,08	0,18	8	21	50	22	14	9	8
	SM	0,04	0,17	0,29	0,13	0,08	0,03	0,08	3	9	23	10	6	4	4

- T A B L E A U - C -

Glycémies et Insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après traitement pae ATS.



-COURBE C-

Glycémies et insulinémies des hyperthyroïdiens avant et après traitement par antithyroïdiens de synthèse.

	GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/ML						
	T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
ant GOU... aitement	1,05	1,45	1,90	1,95	1,85	1,70	1,45	22	94	_	181	169	325	210
rès GOU... aitement	1,10	1,35	1,50	1,60	1,60	1,70	1,45	20	21	50	50	46	58	70

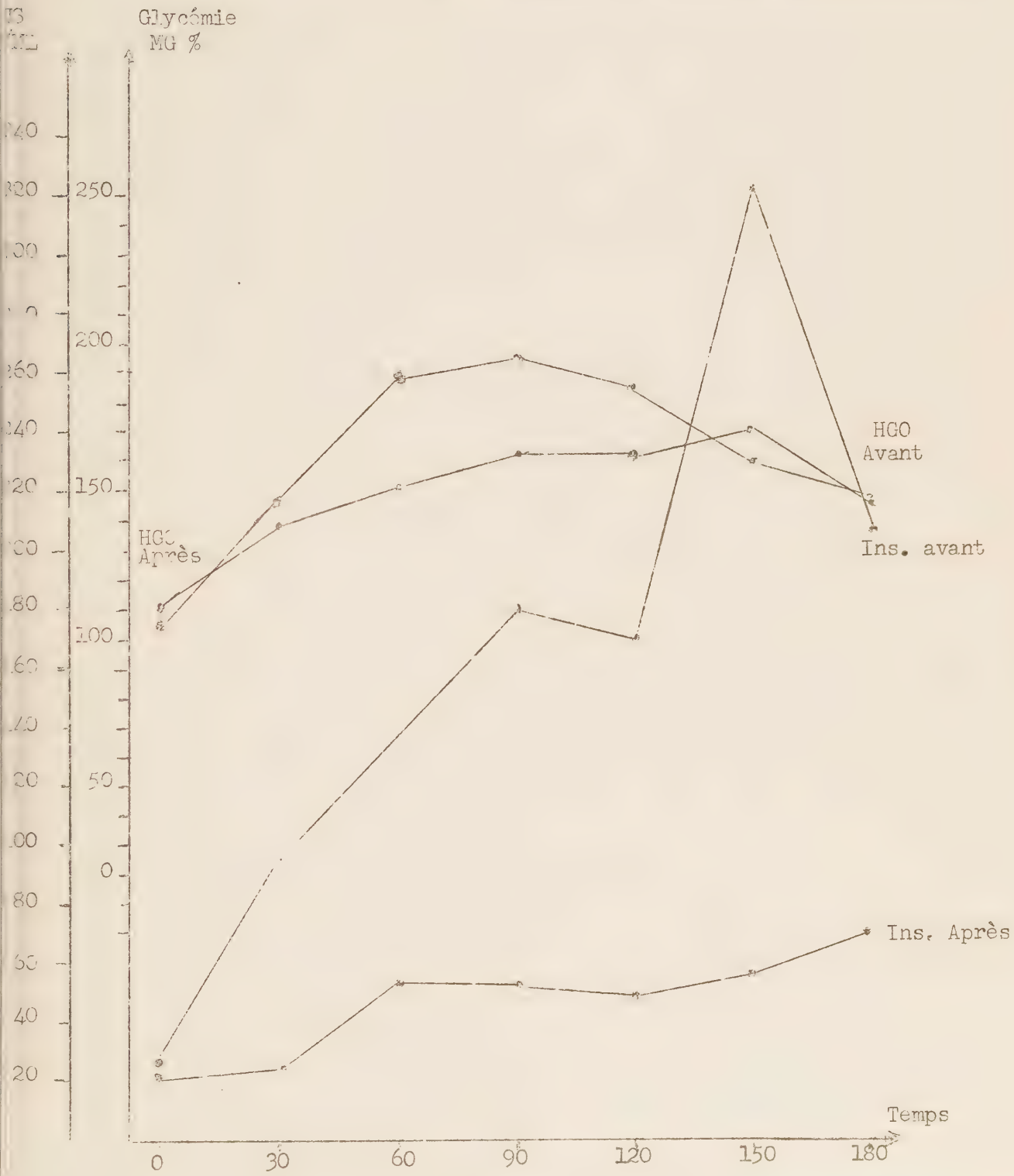
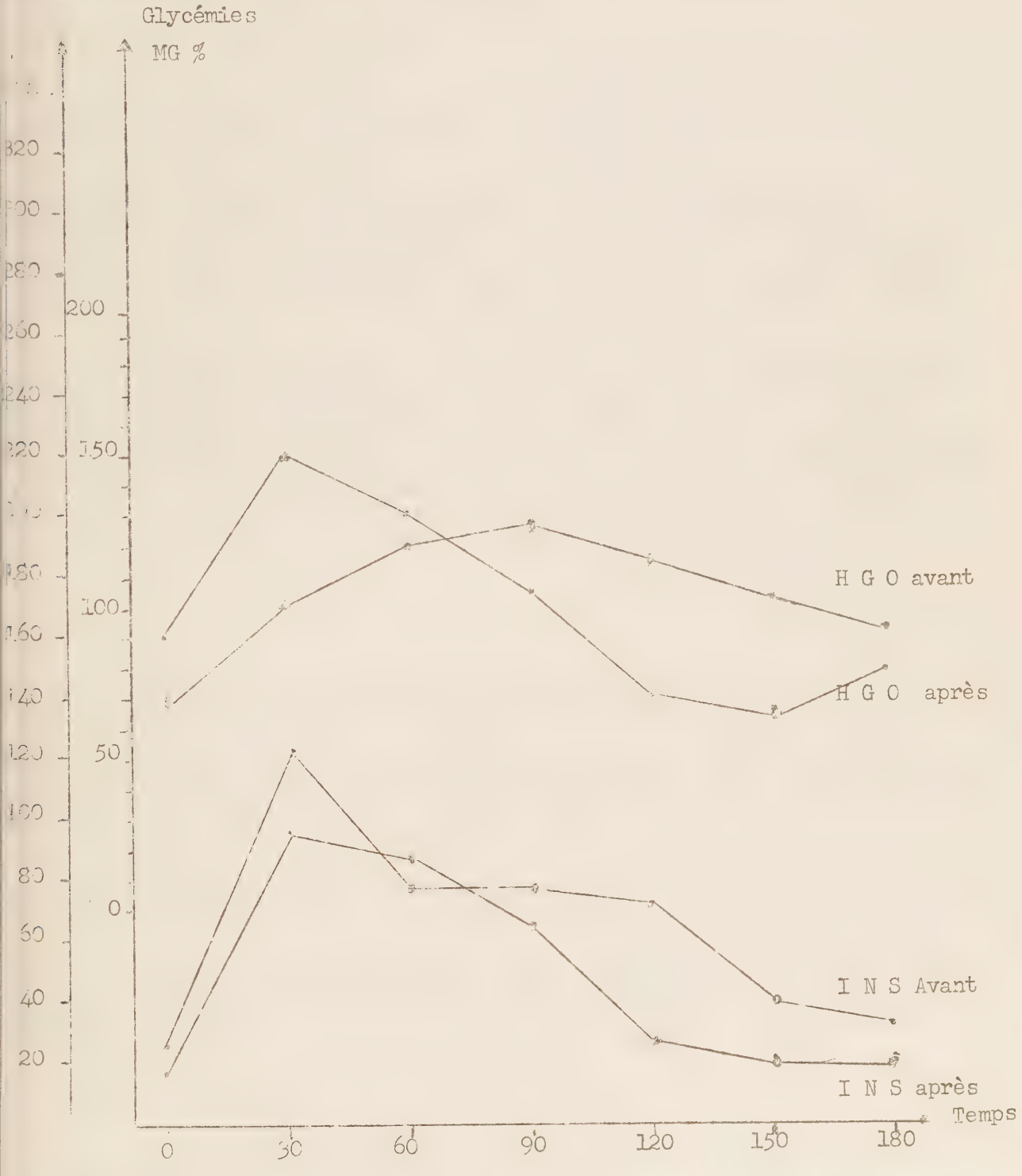


TABLEAU ET COURBE D..

Hypothyroïdie (cas GOU...) avant et après traitement

	GLYCEMIES G/L							INSULINEMIES MCV/ML						
	T	30	60	90	120	150	180	T	30	60	90	120	150	180
nt PLU... tement	0,70	1	1,20	1,25	1,15	1,05	0,95	31	1,50	1,30	1,...	0,70	0,65	0,80
s PLU... tement	23	12	79	74	70	38	0,90	18	94	88	62	24	20	20



T A B L E A U E T C O U R B E E

Hypothyroïdie (cas PLU...) avant et après traitement

Hyperthyroïdies avant tout traitement

Les glycémies à jeûn sont dant les valeurs de la normales. La flèche t assez élevé (+ 75%)du taux initial) et le retour au taux hitial se fait peu tardivement (150ème minute), avec absence d'onde hypoglycémique jusqu'à 180ème minute.

L'insulinémie à jeûn est dans les valeurs de la normale pour une ycémie à 0,95 gr/l. La réponse insulinique est légèrement augmentée pour le imulus correspondant à la 30ème et 60ème minute;

Hyperthyroïdies après thyroïdectomie

Les glycémies à jeûn sont un peu plus basses qu'avant thyroïdectomie oyenne des 4 sujets avant thyroïdectomie : 0,90 gr/l; moyenne après : 80 gr/l) mais restent dans les valeurs normales et cette différence n'est s significative. La flèche glycémique est plus basse (50% du taux initial lieu de 75%) et le retour au taux initial se fait plus précocement (90ème nute) avec une onde hypoglycémique normale à la 150ème minute.

L'insulinémie de base est normale; un peu plus basse après traitement l'avant, elle correspond exactement au taux de glycémies. De même la réponse sulinique à l'ascension glècémique est strictement normale pour chaque imulus glycémique considéré, sauf une malade (BON...) qui a une réponse nettement élevée et même plus élevée qu'avant thyroïdectomie. Cette malade est aussi e obèse lors du second test. L'existence de deux maxima sur les courbes t un artéfact, deux malades (BON... et BOUL...) présentent leur maximum la 30ème minute, deux autres (KEC ... et KOU ...) à la 90ème minute.

Hyperthyroïdies traitées par anti thyroïdiens de synthèse

Les courbes glycémiques sont analogues à celles observées chez les lades thyroïdectomisés : valeurs à jeûn inférieures à celles du premier test is de façon non significative; flèche réduite par rapport à celle du premier st (57% du taux initial au lieu de 78%); hypoglycémie seconde.

On peut noter toutefois que la courbe d'hyperglycémie est à un niveau plus ut que celle des sujets thyroïdectomisés.

L'insulinémie est normale pour chaque stimulus glycémique considéré. valeur à jeûn est celle des sujets normaux; la maxima est à la 60ème minute; retour à la valeur initiale se fait à la 180ème minute comme chez les sujets yroïdectomisés.

Hypothyroïdies avant traitement

Nous nous sommes permis de rapporter les deux seuls cas étudiés parce e leurs résultats sont franchement anormaux.

- La malade GOU ... présente une courbe d'hyperglycémie de type diabétique aleur à jeûn, 1,05 gr/l; flèche à 1,95 gr/l; absence de retour à la valeur itiale à la 180ème minute).

- La malade PLU ... ne présente pas d'élévation de taux, ni à jeûn, ni -s de la flèche, mais il n'y a pas à la 180ème minute de retour à la valeur itiale.

Mais il faut noter aussi que la flèche est très retardée dans les deux s (90ème minute). Ce retard dans l'ascension et le retour à la normale nous -ait lié avant tout à la lenteur du passage du glucose dans l'intestin; le peu motilité gastrique est bien connu chez les myxoedémateux.

- Les courbes d'insulinémie sont très anormales. La malade GOU ... présente e insulinémie à jeûn nettement élevée par rapport aux valeurs normales, mais rtout la flèche est très élevée (325 mCU/ml à la 150ème minute). Cette évation est bien supérieure à ce que donne le même stimulus glycémique chez les jets normaux. Il s'agit donc d'un hyperinsulinisme. Ce dernier existe chez s obèses et il faut remarquer que la malade avait un excès pondéral de % par rapport au poids idéal selon les tables de la Metropolitan Life Insurance mpany. Cependant, l'obésité à elle seule ne peut rendre compte de cette omalie, comme nous le verrons plus loin.

La malade PLU ..., avec des taux inférieurs dans l'ensemble à ceux GOU ... présente néanmoins une courbe identique d'hyperinsulinisme : taux jeûn : 23 mCU/ml pour une glycémie à 0,70 gr/l; taux maxima à 126 mCU/ml pour e glycémie à 1,00 gr/l. Cette anomalie est donc plus caractéristique que ns le cas précédent, car elle accompagne une courbe d'hyperglycémie normale. sur-poids (46% du poids idéal) ne suffit pas ici aussi à l'expliquer.

Hypothyroïdies après traitement

- L'allure de la courbe glycémique de GOU ... reste à peu près identique celle du premier test : quelques valeurs sont un peu plus basses mais la fférence n'est pas sensible. Il faut noter aussi que la malade n'a pas rié de poids.

La courbe de PLU ... reste normale, mais avec une flèche beaucoup plus écoce, un retour au taux initial avant la 120ème minute et une hypoglycémie conde. La malade conserve un excès pondéral de 32%.

- Les courbes d'insulinémie sont considérablement modifiées. Le retour l'euthyroïdie sous administration d'extraits thyroïdiens entraine chez les ux sujets une diminution de la réponse insulinique. Les taux d'insulinémie à ûn restent un peu élevés pour les stimulus glycémiques respectifs (21 mCU/ml ur 1,10 gr/l et 18 mCU/ml pour 0,90 gr/l).

Les valeurs de la flèche (58 mCU/ml pour 1,70 gr/l, 95 mCU/ml pour 1,50 /l) correspondent à peu près au stimuli glycémiques respectifs; elles sont ut-être légèrement élevées par rapport au sujet de poids standart, mais rfaitement concordantes avec celles du sujet ayant un surpoids de 30 à 60%. Ici est la courbe de GOU ... qui offre le plus d'intérêt car, à peu de chose près, la tolérance glucidique, ni le poids corporel de cette malade n'avaient varié. seul paramètre qui ait varié et qu'on puisse logiquement corréler est l'ad-inistration d'hormones thyroïdiennes.

III.- DISCUSSIONS

L'étude de la sécrétion d'insuline au cours d'hyperglycémies provoquées voie orale, chez douze malades dysthyroïdiens, nous a donc permis de remarquer:

Que chez les hyperthyroïdiens les taux d'insuline sont normaux ou légèrement érieurs à la normale, surtout si l'on tient compte du fait qu'il s'agit de jets maigres, ayant moins de tissu adipeux que les sujets normaux.

A/ Ceci traduit une augmentation de la consommation de glucose qui peut e liée au fait que tous les métabolismes étant augmentés, celui de la cellule a-langerhansienne l'est également.

B/ Ces modifications sont légères et nous ne pouvons pas en déduire responsabilité directe des hormones thyroïdiennes dans le diabète des malades eints d'hyperthyroïdies.

C/ Nous pensons par conséquent que, conformément aux théories unicistes diabète, il n'y a pas de diabète du Basedow, mais un diabète révélé par le edow, c'est-à-dire une tare génétique latente pendant plusieurs années et subit des poussées d'aggravation la rendant cliniquement évidente, ces poussées nt dues à une augmentation des besoins en insuline ;

. soit augmentation chronique des besoins en insuline et le type en est l'obésité, ou un traitement au long cours par les stéroïdes.

. soit agressions aiguës :

- grossesse et l'on parle alors de diabète gravidique, le cortisol, les oestrogènes et la progestérone jouant un rôle encore mal élucidé.

. décompensation d'un diabète infraclinique, au cours d'un Basedow.

Ces poussées sont susceptibles de régresser :

. réduction d'un diabète chez un obèse par la cure pondérale

. disparition d'un diabète chez la femme enceinte après l'accouchement

. disparition du diabète chez un hyperthyroïdiens après traitement.

D/ Au total,, le sujet qui présente un diabète au cours de son Basedow it donc selon nous, être considéré comme un diabétique latent.

La question des hypothyroïdies, par contre, nous apparait beaucoup plus ractéristique. En effet, l'hyperinsulinisme noté nous semble un fait anormal, réellement lié à la carence en hormone thyroïdienne.

Et ce d'autant qu'on élimine les causes classique d'hyperinsulinisme :

- Obèses à tolérance glucidique normale
- Hyperinsulinisme réactionnel post-stimulatif en particulier les sujets présentant une hyperkinésie gastrique, surtout les gastrectomisés.

Sur deux cas, dont un à tolérance hydrocarbonée normale, il est ficile de conclure, mais de telles constatations doivent susciter de velles recherches.

IV.- CONCLUSIONS

L'association d'une dysthyroïdie et d'un trouble de la glycorégulation trop fréquente pour être fortuite.

De nombreuses études ont été entreprises à ce propos. Elles ont permis éclaircir de nombreux points et de noter :

- que les taux d'insulinémies à jeûn sont à peu près normaus chez les hyperthyroïdiens, mais que la réponse insulinique au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, est insuffisante en ragard de l'élévation glycémique.

- que les hormones thyroïdiennes n'agiraient pas directement sur les cellules béta-langerhansiennes mais, d'une part, par l'intermédiaire des cathécolamines, d'autre part, par le fait d'un hypercatabolisme protidique général.

- que l'ensemble des actions :

  . augmentation des besoins en insuline
  . freination de la sécrétion insulinique
  . destruction rapide de l'insuline circulante

  peut rendre compte des perturbations observées au cours des hyperglycémies provoquées par voie orale.

Mais de nombreux points restent obscurs et en particulier :

- l'inactivité du propanolol contrastant avec l'efficacité de la guanéthidine

- le rôle dy système adényl-cyclase

- l'augmentation des besoins insuliniques, liée aux trois facteurs que nous avons cités, semble être balancée par :

  . une sensibilité accrue du tissu adipeux à l'insuline
  . un renforcement de l'action de l'insuline sur l'utilisation du glucose.

Nous avons repris l'étude la réponse insulinémique à une charge glucosée z des hyperthyroïdiens et des hypothyroïdiens, avant et après traitement. s y avons noté :

- que chez les hyperthyroïdiens, il y avait peu ou pas de perturbations des chiffres d'insulinémies et de glycémies, ce qui nous a amené à penser qu'il n'existait pas de diabète du Basedow, mais un diabète révélé par le Basedow et qui existait à l'état latent.

- que chez les hypothyroïdiens par contre, il existait un hyperinsulinisme assez important, que n'expliquait pas entièrement l'obésité. Cet hyperinsulinisme régresse après administration d'extraits thyroïdiens.

Les hormones thyroïdiennes ont donc une action sur la sécrétion d'insuline de nouveaux travaux permettront sans doute d'expliquer l'origine de cet erinsulinisme, et de clarifier le problème des troubles de la glycorégulation z les dysthyroïdiens.

V.- BIBLIOGRAPHIE

- HALES C.N. , HYMS D.E. : Plasma concentra tion of glucose non esterified gatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests in xicosis -Lancet II n°3750 , 11/7/64 , 69-71 .

- SZANTO S. : Hyperglycalmia in Graves Disease Ir J. Med SC 1965,23 .

- P. FREYCHET , G. ROSSELIN , R. ASSAN et G. TCHOBROUSKY: Hormones thyroïdiennes et métabolisme des glucides . Presse médicale 28/10/67 2265- n° 45-75 .

- E. MODIGLIANI , G. STRAUCH , G.DELZANT , GILBERT DREYFUS : Glycorégulation et thyrotoxicose . Etude de la sécrétion d'insuline sous perfusiond'arginine . Role des cathécolamines . Jour.. Ann. Diab. H.Dieu 10 : 251-267 , 1969 .

- ASAGOE et AL. : Hyperthyroïdism and glucose metabolism . Clin endocr. TOKYO 17: 689 - 692 - Aug 69 .

- ANDREANI D. et AL : Insulin levels in thyrotoxicosis and primary myxoedema : response to intraveinous glucose and glucagon . Diabetologia 6 n°1 Feb 70 1-7

- PASCASIO F.M. et AL : Serum insulin like activity in thyroïd diseases Acta Med. Philipp . 3-258-260 Apr. Jun.67 .

- NIESCHLAG E. et AL : Kohlenhydrastoffweschel/bei/hyperthyreose. Einfluss/einer/thyreostatichen Therpie auforale undintravenöse glucosetoleranz: and insulinaktivitat - acta Endocr. 67 n°2 June 71,277-287

- KREINES K. , JETT M. , KNOWLES H.C. OBSERVATIONS IN HYPERTHYROÏDISM of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabete mellitus: Diabetes 14, n° 11, Nov 66 , 740 .

- SPERGEL ?. , LEVY L. , GOLDNER M. : The impaired carbohydrate metabolism in thyroïd disease - diabetes 17 Suppl., 1, 1968 , 345 .

- DAWEKE H. , OBERDOSSEK? REINWEIND , BETHGE H. , SCEILLING W. : Insulinähmliche abtivitäl und glucose toleranz bei hyperthyreose und xoedem Diabetologia I , n°1 Aug 1965 , 78 - 79 .

2/- DOAR I.W.H, et AL : The effect of hypothyroïdism on glucose tolerance and insulin metabolism . J. of Endocr 45-137-138 Sept 69

3/- JOLIN T. et AL : Differencial effects in the rat thyroïdectomy, propythionracyl and others goitrogens on plasma insulin and thyroïd weight .Endocrinology 87 : 99- 110 Jul 70.

4/- WOEBER K.A. , ARKY R. , BRAVERMAN L.E. : Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance inthyrotoxicosis- Lancet,1966 , 1 , 895 - 898 .

5/- LANGE W.E. DE et AL : The effects of treatment of hyperthyroïdism and myxoedema on glucose a ssimilatuin and the reponse of free fatty acids and insulin following intra-veinous glucose administration . Lederl . T. Genecsle 113-649 - 653 . Apr.69.

6/- ORSETI A. Insulinosécrétion et influences hormon ales chez le chien

7/- MALAISSE W.J. , FRANCINE MALAISSE-LAGAG and MC CRAWE .: Effects of thyroïd function upon insulinsecretion: Diabetes 16-643-646 Sept 67.

8/- CHRISTOPHE J. , MAYER J. : Effects of hormones on glucose utilization in fosted rats- Endocrinology 1959 , 65, 475 -

9/- DANOWSKI T.S. , BONESSI J.V. , SARVER M.E. , MOSES C. : Carbohydrate metabolism during large thyroïdtherapy: Metabolism 1964 ; 13, 739 .

10/- ELGEE N.J. , WILLIAMS R.H. : Effects of thyroïd function on insulin $I^{(3)}$ degradation - Am J. of Physiol. 1955 , 180 , 13 .

11/- HELRICK H. , HLADC.J., HARAI.Y: Influence of thyroïd function on carbohydrate metabolism and a newmethod for asseying response to insulin . J. Clia. Endocr. 1961 , 21 , 387 .

12/- GUINET P. , TOURNIAIRE J. , LEVRAT R. : L'épreuve au tolbutamide intra-veineux . Le Biabète 1963 , 1 , 69 .

13/- HAGEN J.H. : Effects of insulin on the metabolism of adipose tissue from hypothyroïd rats . J. Biol. Chem. 1960 , 235 , 2600 .

4/- KAPLAN N.M. : Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation- Arch. int. Med. 1961 , 107 , 212 .

5/- LAMBERG B.A. : Glucose metabolism in thyroïd disease. Acta Med. Scand. 1965 , 178 ; 351 .

6/- MACHO L. : Influence of endorine glands on carbohydrate metabolism (the effect of thyroïd gland on the insulin sensitivitginrabbits) Arch. Int. Physiol 1959 , 67 , 4 ,553.

7/- PORTE D. , GRABER A.L. , KUZUYA T. , WILLIAMS R.H. : The effects of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man J. Clin Invest. 1966 , 45 , 228 .

8/- PORTE D. , WILLIAMS R.H. : Inhibition of insulin release by norepiephrine in man.Science , 1966 , 152 , 1248 .

9/- ROMANI J.D. , BLUM C. : L'activation thyroïdienne consecutive à l'agression insulinique chez le rat. C.R. Soc. Biol. 1954 , 148,251 .

0/- SENDRAIL M. , BLUM C.: Les corrélations entre le pancréâs insuinsulaire et la thyroïde . Journées ann. Diabétol Hotel Dieu 1968.

1/- YALOW R.S. , BERSON S.A. : Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39 , 1157 , 1960 .

2/- DASCALU R. , VIGNESCOU I. , GOZARIU , FLORESCOU D. , ROSAU L.: Beta-Insulin reactivity during diabetes in hyperthyroïd patients - Revue Franç. Endocr. Clin. 1965 , 6 , 67 .

3/- FIELD J.B. , BOYLE C. , REMER D. : Studies on carbohydrate tolerance in thyroïd diseases . Clin. Res. 1966 , 14 , 279 .

4/- MENZINGER G. , FALLUCA F. , PELLIGRINOTTI A : L'attivita insulinoimiledee sero nell'ipertiroïdismo. Folia Endocr. 1965, 18 , 691 .

5/- WRIGHT P.H. : Mesurament of insulin secretion . Diabetes 17 , 641 645 , Oct 68 .

36/- WAGNER H. et AL : H-TSH , thyroxin , HGH , insulin and glucose in the blood after administration of synthetic thyrotropin releaeing hormone . Acta. Endocr. (Suppl.) 152 , 49 , 1971 .

37/- FALLUCA F. et AL . : Influence of thyroïd extract therapy on blood glucose and insulin levels in myxoedema . Folia Endocr. (Roma) 23,197 - 205 Apr. 70 .

38/- IKEDA M. : Plasma insulin levels in endocrine diseases : 2 plasma insulin levels in hyperthyroïdism. Folia end. Japa.46: 1190-207.

39/- RENAULD A et AL : Studies on the effect of hyperthyr. on the insulinresponse to hyperglycemia in the dog. Horm. Metab. Res. 3 ,247-251 Jul 71 .

40/- PASTAN I. The effect of dibutyryl cyclic 3'-5' AMPON the thyroïd . Biochem. Biophys. Commun , 1966 , 25 , 14 .

41/- BASTOMSKY CH.., MC KENZIE J.M. : Cyclic AMP : A mediator of thyroïd stimulation by thyrotropin . Am . J. Physiol. 1967 , 213 , 753.

VU le Recteur,

VU la Faculté,

VU permis d'imprimer .